

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

⑪ N° de publication :

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 306 690

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 75 11162

⑤④ Nouveaux dérivés de l'acide (benzoyl-3 indole-1)-2 acétique, leurs sels, leur préparation et les médicaments qui en contiennent.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 31/395; C 07 D 209/12, 403/12.

②② Date de dépôt 10 avril 1975, à 11 h 31 mn.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 45 du 5-11-1976.

⑦① Déposant : Société anonyme dite : SYNTHELABO, résidant en France.

⑦② Invention de : Philippe Michel Jacques Manoury, Jean Louis Christian Binet, Bogdan Iliesco-Branceni, Monique Prouteau, Henry Najer et Don Pierre René Lucien Giudicelli.

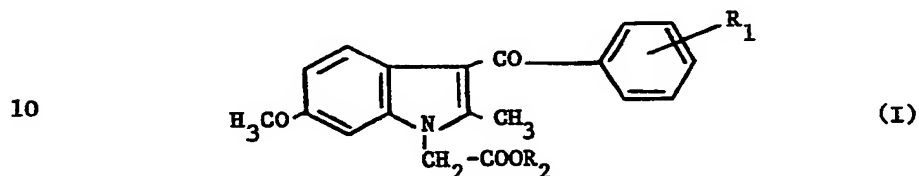
⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire :

D

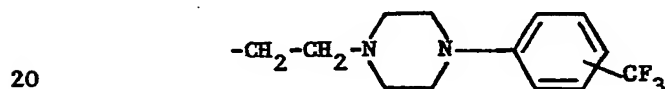
Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de l'acide (benzoyl-3 indole-1)-2 acétique répondant à la formule générale (I) et leurs sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que la méthode de préparation de ces composés et les médicaments qui en contiennent à titre de principes actifs.



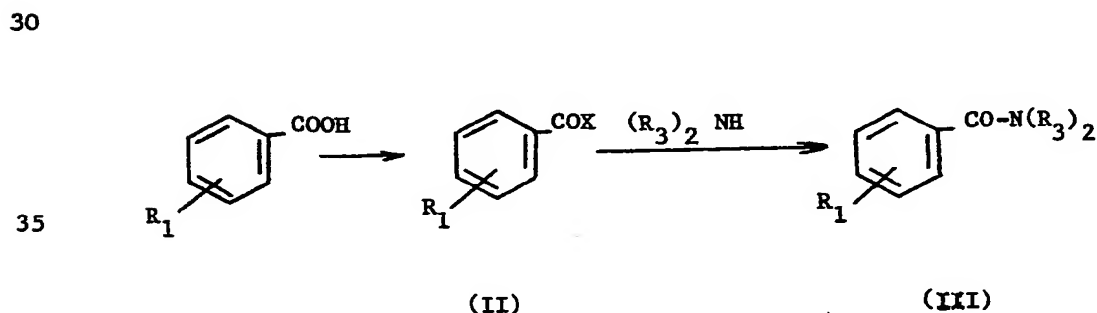
Dans cette formule :

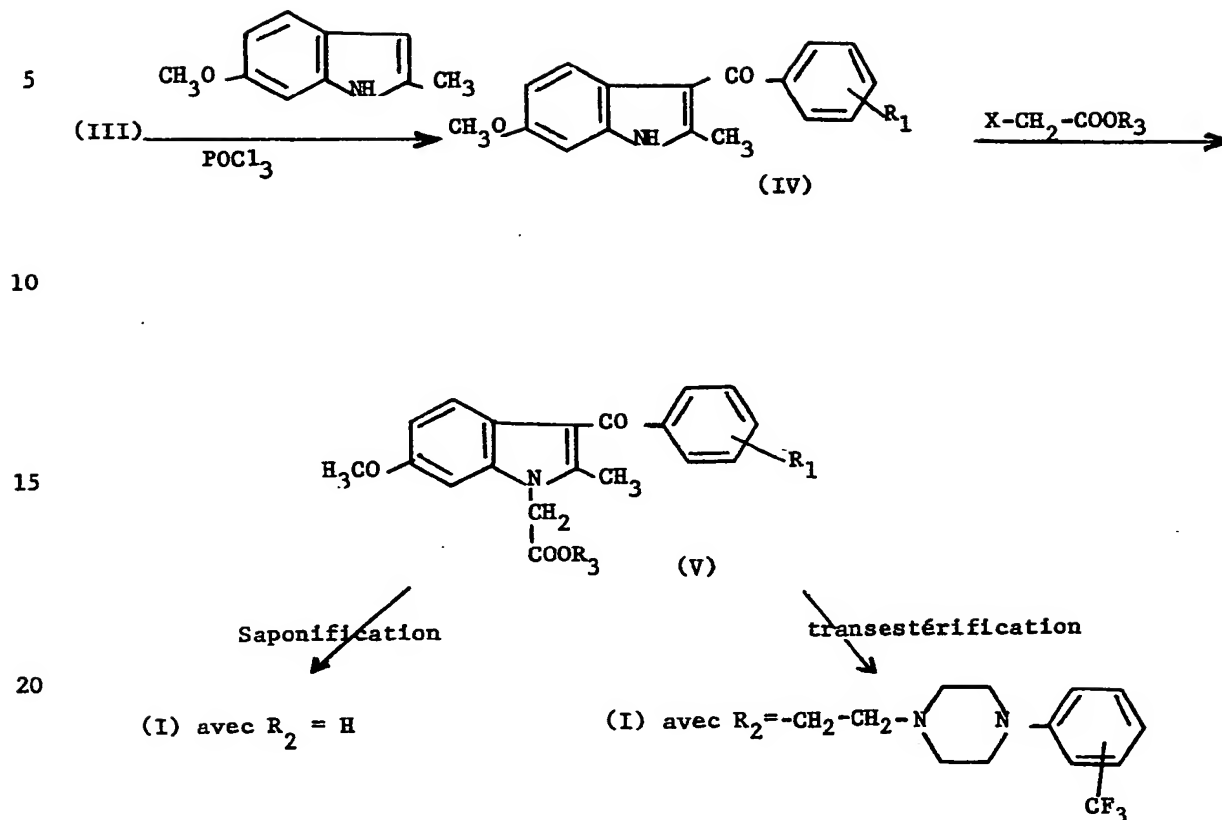
15 R_1 représente un radical trifluorométhylthio,
et R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical



Les composés de l'invention et leurs sels sont des médicaments utilisables en thérapeutique humaine et vétérinaire, notamment comme analgésiques.

25 On peut les préparer par application de méthodes connues et, notamment, selon le schéma réactionnel suivant :





25 Dans les formules ci-dessus R_1 et R_2 possèdent la même signification que dans la formule (I), R_3 représente un radical alkyle de faible poids moléculaire, en particulier un radical méthyle ou éthyle et X représente un halogène, en particulier le chlore ou le brome.

30 Les halogénures des acides trifluorométhylthio benzoïques isomères (I) sont préparés de façon habituelle. On synthétise notamment les chlorures par réaction sur l'acide du chlorure de thionyle. Les benzamides (III) sont également obtenues classiquement par traitement de l'halogénure d'acide avec une amine secondaire, à froid, au sein d'un solvant apolaire, par exemple un hydrocarbure aromatique. On condense ensuite cet amide avec le méthoxy-6 méthyl-2 indole en

35 présence d'oxychlorure de phosphore en milieu hydro-alcoolique alcalin pour obtenir l'indole substitué (IV). L'ester (V) d'acide indole-acétique substitué est obtenu par réaction du dérivé (IV) avec un halogéno-acétate d'alkyle inférieur dans un solvant apolaire (tel qu'un hydrocarbure, le diméthylformamide ou

un mélange de ces solvants) en présence d'un agent alcalinisant (par exemple l'hydruure de sodium). Finalement, l'ester (V) est soit saponifié par un hydroxyde métallique pour recueillir l'acide par acidification ultérieure, soit transformé en ester N-arylpipérazino éthylique par transestérification. Les exemples non limitatifs ci-après illustrent la réalisation de l'invention.

Exemple 1 - Acide (méthoxy-6 méthyl-2 m-trifluorométhylthiobenzoyl-3 indole-1)-2 acétique

$R_1 = m\text{-SCF}_3, R_2 = H$, numéro de code : SL-C.257

10 a) A une solution de 59,7 g (0,268 mole) d'acide m-trifluorométhylthiobenzoylique dans 450 ml de toluène on ajoute 48 g (0,403 mole) de chlorure de thionyle fraîchement distillé et on chauffe ce mélange à la température du reflux jusqu'à cessation du dégagement d'acide chlorhydrique gazeux. On évapore le solvant, on reprend le résidu par du toluène et on évapore à nouveau pour chasser les
15 dernières traces de chlorure de thionyle, puis on distille le produit restant sous pression réduite. On recueille 63,8 g (Rendement=98,5%) de chlorure de m-trifluorométhylthiobenzoyle distillant de 95 à 98° sous une pression de 18mm de mercure.

b) On ajoute goutte à goutte une solution de 16,55 g (0,069 mole) de chlorure de m-trifluorométhylthiobenzoyle dans 30 ml de toluène à une solution refroidie à 0° de 12,6 g (0,276 mole) de diméthylamine dans 150 ml de toluène. L'addition terminée on agite pendant 2 heures à 0°, puis on abandonne le mélange pendant 12 heures au repos. On chasse le solvant et on agite vigoureusement le résidu avec un mélange d'eau et d'éther. On sépare la phase organique, on la
25 lave avec de l'eau et on la sèche sur du sulfate de sodium. On évapore l'éther et on distille le produit restant sous pression réduite. On recueille 14 g (Rendement=82%) de N,N-diméthyl m-trifluorométhylthiobenzamide passant à 149° sous une pression de 15mm.

Analyse : $C_{10}H_{10}F_3NOS$ (249,256)

30	Calc. % :	C 48,18	H 4,04	N 5,61
	Tr. % :	48,50	4,02	5,80
		48,62	4,19	5,79

c) On chauffe à 85° pendant 5 heures un mélange de 13,9 g (0,055 mole) de
35 N,N-diméthyl m-trifluorométhylthiobenzamide 4,45 g (0,027 mole) de méthoxy-6 méthyl-2 indole et 5,35 g (0,035 mole) d'oxychlorure de phosphore. On refroidit le mélange réactionnel et on le verse encore tiède dans de l'éthanol. On dilue la solution obtenue par de l'eau glacée et on l'alcalinise à pH10 par une solution concentrée d'hydroxyde de sodium. On extrait 3 fois successivement avec de l'é-
40 ther, on réunit les solutions organiques, on les lave avec de l'eau et on les

sèche sur du sulfate de sodium. On chasse le solvant, on triture le résidu dans de l'éther isopropylique jusqu'à cristallisation, on essore et on sèche les cristaux. On recueille ainsi 5,9 g (Rendement=60,2 %) de méthoxy-6 méthyl-2 m-trifluorométhylthiobenzoyl-3 indole qui fond à 162° C.

5 d) On mélange 0,832 g (0,0173 mole) d'une suspension d'hydruure de sodium dans l'huile minérale et 32 ml de diméthylformamide, puis on ajoute goutte à goutte en agitant une solution de 5,9 g (0,016 mole) de méthoxy-6 méthyl-2 m-trifluorométhylthiobenzoyl-3 indole dans 20 ml de diméthylformamide. Quand
10 on a recueilli la quantité théorique d'hydrogène dégagé dans la réaction on introduit peu à peu dans le mélange une solution de 2,92 g (0,0175 mole) de bromacétate d'éthyle dans 5 ml de diméthylformamide. On agite le mélange pendant 4 heures à la température ambiante, on le verse dans de l'eau et on extrait à 3 reprises avec de l'éther. On réunit les solutions organiques, on les lave avec de l'eau, on les sèche sur du sulfate de sodium et on évapore le solvant.
15 On obtient un produit huileux qu'on purifie en le chromatographiant sur une colonne de silice en utilisant le chloroforme comme éluant. Après évaporation du chloroforme, on recueille 3,95 g (Rendement=55 %) de (méthoxy-6 méthyl-2 m-trifluorométhylthiobenzoyl-3 indole-1)-2 acétate d'éthyle cristallisé qui fond à 106° C.

20 e) On chauffe pendant 4 heures à la température du reflux un mélange de 3,93 g (0,0087 mole) de (méthoxy-6 méthyl-2 m-trifluorométhylthiobenzoyl-3 indole-1)-2 acétate d'éthyle, 1,66 g (0,029 mole) d'hydroxyde de potassium, 8,4 ml d'eau et 79 ml de méthanol. On évapore à siccité et on agite le résidu de l'évaporation dans un mélange d'eau et d'éther. On sépare la phase aqueuse et
25 on l'acidifie par une solution concentrée d'acide chlorhydrique. On essore l'acide précipité, on le lave avec de l'eau, on le sèche et on le recrystallise dans du toluène. On recueille 1,8 g (Rendement=50 %) d'acide (méthoxy-6 méthyl-2 m-trifluorométhylthiobenzoyl-3 indole-1)-2 acétique qui fond à 162° C.

Analyse : $C_{20}H_{16}F_3NO_4S$ (423,415)

30

Calc. % :	C 56,87	H 3,58	N 3,31
tr. % :	56,60	3,67	3,60
	56,60	3,72	3,60

Exemple 2 - Acide (méthoxy-6 méthyl-2 p-trifluorométhylthiobenzoyl-3 indole-1)-2 acétique

35

$R_1 = p-SCF_3$, $R_2 = H$; numéro de code : SL-C.301

En opérant suivant les indications données dans l'exemple 1 mais en utilisant l'acide p-trifluorométhylthiobenzofique on obtient successivement :

a) le chlorure de p-trifluorométhylthiobenzoyl : $E_{18mm} = 96^\circ\text{C}$, Rendement=85 %.

b) Le N,N-diméthyl p-trifluorométhylthiobenzamide : PF=78°C, Rendement=82 %.

5 c) Le méthoxy-6 méthyl-2 p-trifluorométhylthiobenzoyl-3 indole : PF=162°C, Rendement=41 %.

d) Le (méthoxy-6 méthyl-2 p-trifluorométhylthiobenzoyl-3 indole-1)-2 acétate d'éthyle : PF=110°C; Rendement=62 %.

10 e) L'acide (méthoxy-6 méthyl-2 p-trifluorométhylthiobenzoyl-3 indole-1)-2 acétique : PF=212°C ; Rendement=70 %.

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ (423,415)

Calc. % : C 56,87 H 3,58 N 3,31

Calc. % avec

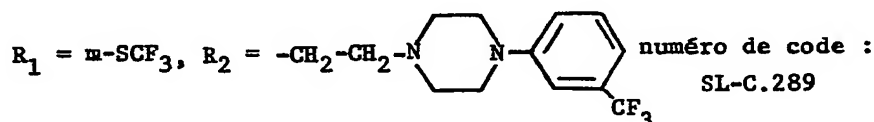
15 0,52% H_2O * : 56,43 3,82 3,29

Tr. % : 56,03 3,89 3,11

56,25 3,87 3,21

* dosée par la méthode de Karl Fischer.

20 Exemple 3 - (Méthoxy-6 méthyl-2 m-trifluorométhylthiobenzoyl-3 indole-1)-2 acétate de (m-trifluorométhylphényl-4 piperazino)-2 éthyle



25

Dans un ballon à distiller muni d'une agitation magnétique on introduit 5 g (0,011 mole) de (méthoxy-6 méthyl-2 m-trifluorométhylthiobenzoyl-3 indole-1)-2 acétate d'éthyle, 4,69 g (0,0171 mole) de (m-trifluorométhylphényl-4 piperazino)-2 éthanol et 75 ml de toluène sec. On chauffe ce mélange à la température du reflux et on ajoute, par petites fractions, 0,015 g de sodium. On poursuit le chauffage de façon à distiller lentement l'éthanol formé au cours de la réaction. Après 3 heures on filtre un léger insoluble, on lave le filtrat avec de l'eau, on le sèche sur du sulfate de sodium, on chasse le solvant et on chromatographie l'huile résiduelle sur une colonne de silice en éluant avec du chloroforme. On évapore la solution chloroformique et on recueille 3,85 g (Rendement=51 %) de (méthoxy-6 méthyl-2 m-trifluorométhylthiobenzoyl-3 indole-1)-2 acétate de (m-trifluorométhylphényl-4 piperazino)-2 éthyle cristallisé ; PF : 92°C.

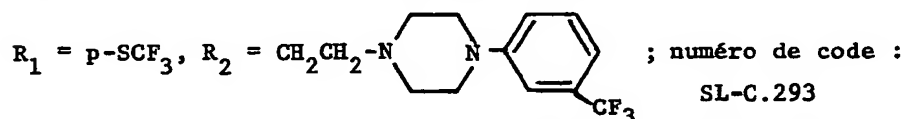
30

35

Analyse : $C_{33}H_{31}F_3N_3O_4S$ (679,687)

Calc. % :	C 58,31	H 4,60	N 6,18
tr. % :	58,07	4,64	6,17
	58,27	4,67	6,07

5 Exemple 4 - (Méthoxy-6 méthyl-2 p-trifluorométhylthiobenzoyl-3 indole-1)-2
acétate de (m-trifluorométhylphényl-4 pipérazino)-2 éthyle



10 En suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 3 mais en employant
le (méthoxy-6 méthyl-2 p-trifluorométhylthiobenzoyl-3 indole-1)-2 acétate d'é-
thyle on obtient, après évaporation du toluène, un produit solide qu'on purifie
par recristallisation dans un mélange d'hexane et de toluène. On recueille ain-
si, avec un rendement de 65 %, le (méthoxy-6 méthyl-2 p-trifluorométhylthioben-
15 zoyl-3 indole-1)-2 acétate de (m-trifluorométhylphényl-4 pipérazino)-2 éthyle ;
PF = 115°C.

Analyse : $C_{33}H_{31}F_3N_3O_4S$ (679,687)

Calc. % :	C 58,31	H 4,60	N 6,18
tr. % :	58,10	4,64	6,02
20	57,99	4,67	6,05

Les composés de l'invention ont été soumis à une série d'essais pharmaco-
logiques qui ont mis en relief leurs intéressantes propriétés, tout particuliè-
rement analgésiques. On a rassemblé dans le tableau I les résultats relatifs aux
25 composés SL-C.257, SL-C.289 et SL-C. 293, représentatifs de la série, en compa-
raison des données fournies par l'amidopyrine et la clométacine [acide (p-chlo-
robenzoyl-3 méthoxy-6 méthyl-2 indolyl-1)-2 acétique], choisies comme substance
de référence.

30 Toxicité aiguë

Les essais ont porté sur des souris Swiss de souche CD1 des deux sexes et
les doses létales 50 % (DL 50) ont été déterminées graphiquement.

Effet analgésique

35 Cet effet a été étudié selon le protocole expérimental de Koster et coll.
(Fed. Proc., 1959, 18, 42) dans la modification de Peterfalvi, Branceni et coll.
(Med. Pharmacol. exp. 1966, 15, 254). On étudie l'activité analgésique contre
la douleur provoquée, chez la souris CD1, par l'injection intrapéritonéale
d'acide acétique.

Dans ce test, qui met en évidence tout particulièrement les actions de type périphérique, les composés de l'invention ont une activité du même ordre de grandeur que celle de la clométacine et supérieure à celle de l'amidopyrine. Leur toxicité étant faible, leurs index thérapeutiques sont élevés ; en particulier celui du composé SL-C.289 et celui du SL-C.293 sont très supérieurs à ceux des substances de référence.

Effet antiinflammatoire

On a utilisé l'épreuve de l'oedème provoqué par la carragénine, chez le Rat Sherman, selon la technique de Winter et coll. (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1962, 111, 544). Les résultats obtenus avec ce test montrent que les composés de l'invention sont pratiquement dépourvus d'activité antiinflammatoire.

Tableau I

15

Composé	Toxicité aiguë DL 50 p.o. mg/kg	Action analgésique DA 50(a) p.o. mg/kg	Action antiinflammatoire DA 40 (b) p.o. mg/kg
SL-C.257	> 1.000	35	> 150
SL-C.289	> 4.000	15	230
SL-C.293	> 2.000	20	220
Amydopirine	850	40	50
Clométacine	1.250	20	100
(a) DA 50 = dose active 50 % (dose qui réduit de 50 % le nombre des contractions provoquées par l'acide acétique)			
(b) DA 40 = dose active 40 % (dose qui réduit de 40 % le volume de l'oedème provoqué par la carragénine chez les animaux témoins)			

30

Ces données expérimentales montrent que les composés de l'invention se caractérisent par une dissociation poussée entre les propriétés analgésiques et les propriétés antiinflammatoires, au profit des premières. Cette dissociation présente un grand intérêt pour le traitement spécifique des algies.

35

Les composés de formule (I) et leurs sels peuvent donc être utilisés en médecine humaine et vétérinaire dans le traitement de divers syndromes douloureux. Ils constituent par conséquent les principes actifs de compositions pharmaceutiques où on les associe à tous excipients appropriés à leur administra-

tion par voie orale, endorectale ou parentérale. Ces compositions pharmaceutiques peuvent contenir d'autres substances médicamenteuses avec lesquelles les composés (I) sont pharmaceutiquement et thérapeutiquement compatibles.

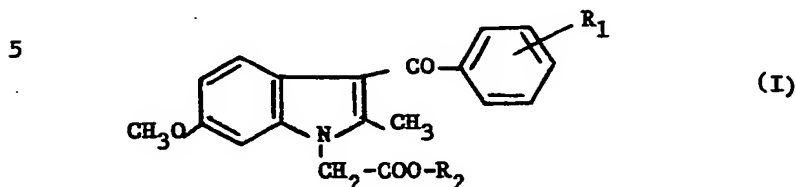
5 Pour l'administration par voie orale, on utilise toutes les formes pharmaceutiques appropriées à cette voie, c'est-à-dire les comprimés, dragées, gélules, cachets, solutions ou suspensions buvables. La prise unitaire de composé (I) peut varier entre 20 et 750 mg et la dose quotidienne est comprise entre 100 et 3000mg/jour.

10 Pour l'administration par voie rectale, on utilise des suppositoires dosés de 50 à 1.000 mg de composé (I) et administrés au patient à raison de 1 à 3 par 24 heures.

15 Par voie parentérale, on utilise des solutés injectables tamponnés à pH physiologique et préparés à l'avance ou extemporanément. La prise unitaire est comprise entre 10 et 500 mg et la dose quotidienne maximale est de 1.500 mg.

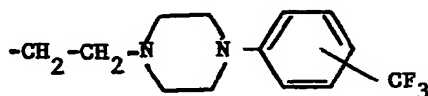
Revendications

- 1) Nouveaux dérivés de l'acide (benzoyl-3 indole-1)-2 acétique répondant à la formule générale (I)

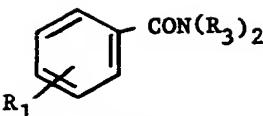
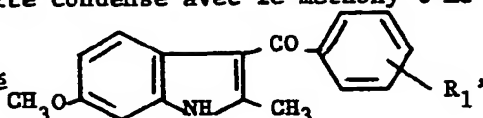


dans laquelle

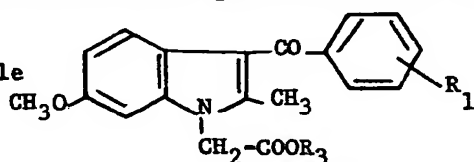
- 10 R_1 représente un radical trifluorométhylthio
et R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical



- 2) Composés selon la revendication 1) dans lesquels R_1 se trouve en position méta ou para du radical phényle.
- 3) Composés selon l'une quelconque des revendications 1) ou 2) dans lesquels
- 20 R_2 représente
- 4) Le (méthoxy-6 méthyl-2 m-trifluorométhylthiobenzoyl-3 indole-1)-2 acétate de (m-trifluorométhylphényl-4 pipérazino)-2 éthyle.
- 25 5) Le (méthoxy-6 méthyl-2 p-trifluorométhylthiobenzoyl-3 indole-1)-2 acétate de (m-trifluorométhylphényl-4 pipérazino)-2 éthyle.
- 6) Les acides (méthoxy-6 méthyl-2 (m)- ou (p)- trifluorométhylthiobenzoyl-3 indole-1)-2 acétiques.
- 30 7) Sels d'addition des composés selon l'une quelconque des revendications 1) à 6) aux acides pharmaceutiquement acceptables.
- 8) Médicament renfermant comme principe actif l'un au moins des composés selon l'une quelconque des revendications 1) à 7).
- 35 9) Médicament renfermant parmi ses principes actifs l'un au moins des composés selon l'une quelconque des revendications 1) à 7).
- 10) Méthode de préparation des composés selon la revendication 1) consistant à transformer l'un des acides trifluorométhylthio benzoïque isomères en son halogénure, notamment en son chlorure, à transformer ce dernier en benzami-


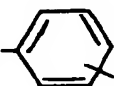
de substitué  qui est ensuite condensé avec le méthoxy-6 méthyl-2 indole pour obtenir l'indole substitué 

5 ce dernier est condensé avec un halogéno-2 acétate d'alkyle inférieur pour obtenir un ester de formule



, qui est finalement soit

10 saponifié pour obtenir le composé (I) avec $R_2 = H$, soit transestérifié pour re-

cueillir le composé (I) avec $R_2 = -CH_2-CH_2-N$  , dans les formules

qui précèdent R_1 et R_2 possédant les significations spécifiées dans la revendication 1) et R_3 représentant un alkyle de faible masse moléculaire, en particulier un radical méthyle ou éthyle.